



**FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA**  
MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

BEATRIZ REGINA FERREIRA DOMINGUEZ

***Endometriose na mulher jovem: infertilidade como futuro  
inevitável?***

ARTIGO DE REVISÃO

ÁREA CIENTÍFICA DE GINECOLOGIA

Trabalho realizado sob a orientação de:  
PROFESSORA DOUTORA MARIA MARGARIDA DE OLIVEIRA FIGUEIREDO DIAS  
DRA. VERA LÚCIA NOBRE BARROSO RAMOS

MARÇO/2017

Endometriose na mulher jovem: infertilidade como futuro inevitável?

Beatriz Regina Ferreira Dominguez

Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra

brfdominguez@gmail.com

Professora Doutora Maria Margarida de Oliveira Figueiredo Dias

Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra

marg.fig.dias@gmail.com

Dra. Vera Lúcia Nobre Barroso Ramos

Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra

vera\_b\_ramos@hotmail.com

## **Resumo**

Classicamente a endometriose era considerada uma patologia que afetava principalmente a população feminina adulta. Contudo, podemos assistir atualmente a um número crescente de casos de endometriose diagnosticados em adolescentes ou mulheres muito jovens (<25 anos). Múltiplos fatores podem justificar esta antecipação sendo que as dificuldades no diagnóstico desta entidade nosológica, implicando um atraso na idade do diagnóstico, parece o mais determinante. O reconhecimento de um quadro clínico característico como dor pélvica crônica, dismenorreia severa ou dismenorreia resistente a antiinflamatórios não esteróides e a pílula contraceptiva, parece fundamental para a redução de casos sub-diagnosticados. A ausência de meios de diagnóstico não invasivos adequados ao fenótipo comum na adolescente, nomeadamente endometriose superficial, impede com frequência o seu diagnóstico. A ausência de meios de diagnóstico não invasivos adequados ao fenótipo comum na adolescente, nomeadamente endometriose superficial, impede com frequência o seu diagnóstico. O tratamento médico e cirúrgico demonstram eficácia na diminuição de queixas algicas, contudo o seu efeito sobre a fertilidade não é tão linear. Não há evidência que indique o momento adequado para a remoção cirúrgica das lesões, ou se estará sequer indicada. Um diagnóstico de endometriose não determina infertilidade futura, no entanto afeta-a negativamente e o seu mecanismo e abordagem permanecem obscuros.

**Palavras-chave:** “endometriose”, “mulher jovem”, “adolescente” and “infertilidade”.

## **Abstract**

Classically endometriosis was considered a disease that mainly affected the adult female population. However, we can now see a growing number of endometriosis diagnosed in adolescents or young women (<25 years). Multiple factors may justify this anticipation and the difficulties in the diagnosis of this entity, implying a delay in the age at diagnosis, seem the most determinant. The recognition of a characteristic clinical picture of chronic pelvic pain, severe dysmenorrhea or dysmenorrhea refractory to non-steroidal anti-inflammatory drugs and the contraceptive pill seems crucial for the reduction of undiagnosed cases. The absence of noninvasive methods for diagnosis able to identify the common adolescent phenotype, that is superficial endometriosis, frequently prevents the diagnosis. Medical and surgical treatment show efficacy in the reduction of pain complaints, but its effect on fertility is not so clear. There is an absence of evidence that suggests the therapeutic window for the surgical removal of the lesions, or if it is even prescribed. A diagnosis of endometriosis does not determine future infertility, however, fertility is negatively affected but the mechanisms behind it and its approach remain obscure.

**Keywords:**“Endometriosis”, “young female”, “Adolescent” and “infertility”.

## Índice

<b>Lista de abreviaturas e siglas</b> .....	<b>5</b>
<b>1. Introdução</b> .....	<b>6</b>
<b>2. Métodos</b> .....	<b>8</b>
<b>3. ENDOMETRIOSE: conceitos e generalidades</b> .....	<b>9</b>
<b>4. ENDOMETRIOSE NA MULHER JOVEM</b> .....	<b>14</b>
4.1. <i>Desenvolvimento precoce: patofisiologia distinta?</i> .....	15
4.2. <i>Particularidades clínicas na adolescente</i> .....	16
4.3. <i>Problemática diagnóstica: subvalorização e atraso</i> .....	18
4.4. <i>Diagnóstico: progressos?</i> .....	20
4.5. <i>Tratamento: eficácia e limitações</i> .....	21
4.5.1. Tratamento cirúrgico.....	22
4.5.2. Tratamento médico .....	23
<b>5. INFERTILIDADE: um futuro inevitável?</b> .....	<b>26</b>
5.1. <i>Mecanismos implicados</i> .....	27
5.2. <i>Fatores preditivos de infertilidade associada a endometriose</i> .....	28
5.3. <i>Benefício prático do tratamento médico e cirúrgico na fertilidade</i> .....	29
5.3.1. Impacto na concepção espontânea.....	29
5.3.2. Resultados associados a PMA .....	36
<b>6. Conclusão</b> .....	<b>38</b>
<b>7. Bibliografia</b> .....	<b>40</b>

## **Lista de abreviaturas e siglas**

- AINE – anti-inflamatório não esteróide;
- ASRM – *American Society for Reproductive Medicine*;
- CFA – contagem folicular do antro;
- COC – contraceção hormonal;
- DES – dietilstilbestrol;
- DIU – dispositivo intra-uterino;
- DMO – densidade mineral óssea;
- DPC – dor pélvica crónica;
- EEV – ecografia endovaginal;
- EO – estimulação ovária;
- ESHRE – *European Society of Human Reproduction and Embryology*;
- ETR – ecografia trans-retal;
- FIV – fertilização *in vitro*;
- HAM – hormona anti-mulleriana;
- IU – inseminação intra-uterina;
- QdV – qualidade de vida;
- IMC – índice de massa corporal;
- LNG – levonorgestrel;
- MPA – acetato de medroxiprogesterona;
- NNT – número necessário a tratar;
- OMS – organização mundial de saúde;
- PMA – procriação medicamente assistida;
- RM – ressonância magnética.

## 1. Introdução

A endometriose é, frequentemente, descrita como uma patologia enigmática, que promove dor pélvica crônica (DPC) e infertilidade na mulher. Está associada a diversas interrogações e controvérsias, nomeadamente no que tange a sua patogénese, diagnóstico e abordagem terapêutica<sup>1-8</sup>. Infelizmente, o universo desta patologia na adolescente e mulher jovem (idade inferior a 25 anos) não é exceção.

De fato, análises recentes situam o início de sintomas antes dos 20 anos de idade em mais de 60% das mulheres adultas diagnosticadas com endometriose. Do mesmo modo, casos de endometriose que precedem a menarca têm sido reportados, traduzindo também a necessidade de um conhecimento aprofundado acerca do papel desta patologia em idades mais precoces. E, em parte, pela crescente atenção que tem despertado, o diagnóstico desta patologia na adolescente e mulher jovem tem vindo a aumentar<sup>7</sup>.

A apresentação clínica da endometriose nesta faixa etária é variável, dificultando a sua distinção de dismenorrea primária. A DPC e dismenorrea são centrais no diagnóstico de endometriose, no entanto, pelo seu caráter frequente, especialmente nesta faixa etária, muitas vezes não é conduzido um estudo adequado, resultando, num elevado número de casos sub-diagnosticados ou de tratamento deferido e até demasiado tardio.

Trata-se de uma doença crônica e debilitante, com tradução considerável na qualidade de vida (QdV) das suas portadoras. Na adolescente, tem sido descrita, além das habituais consequências, a associação entre absentismo escolar ou interferência com atividade de vida diária e a dismenorrea<sup>9</sup>.

Existem razões, além do alívio da dor, para a abordagem da endometriose na mulher jovem<sup>10</sup>, como por exemplo, o caráter progressivo desta patologia, amplamente consensual, sob o qual a terapêutica tem um efeito limitante<sup>11</sup>. É sensato deduzir que quanto mais célere

for o diagnóstico, mais favorável será o seu prognóstico. Desta forma, ao ser identificada em idade precoce, poderá permitir um alívio sintomático, com melhoria da QdV e um atraso na progressão com potencial proteção da fertilidade<sup>2</sup>.

Torna-se, deste modo, pertinente a realização do presente trabalho de revisão, com intuito avaliar os recursos para um diagnóstico precoce, ao aprofundar e compilar informação sobre a apresentação da endometriose na adolescente e na mulher jovem, de modo a esboçar uma abordagem terapêutica adequada em tempo útil, bem como o seu impacto futuro sobre a fertilidade.



## **2. Métodos**

Este trabalho foi elaborado com base na revisão de literatura selecionada a partir do motor de busca Pubmed. A pesquisa foi limitada a artigos de língua inglesa publicados entre 2006 e 2016, inclusive, de forma a utilizar informação que reflita a conjuntura atual, tendo em conta a evolução de meios de diagnóstico direcionados à endometriose. Para este efeito foram utilizados os seguintes termos, individualmente ou combinados: “endometriosis”, “adolescent”, “young” e “fertility”. Após esta primeira análise, foram selecionados estudos realizados no âmbito de uma população de mulheres com idade inferior a 24 anos, ou referentes a esta.

### **3. ENDOMETRIOSE: conceitos e generalidades**

A endometriose é definida pela presença de glândulas e estroma endometrial em localização extrauterina<sup>12</sup>. Trata-se de uma patologia de carácter crónico e incidência relevante em mulheres de idade fértil, estimada entre os 0,05% e os 0,3%, em diferentes análises<sup>13,14</sup>. É teorizado que a sua verdadeira incidência seja subestimada pela existência de casos assintomáticos, logo, subdiagnosticados.

O tecido ectópico pode ter um envolvimento vasto. No entanto, é claro o predomínio pélvico. A superfície ovárica é o local de implantação mais frequente, traduzindo-se numa massa anexial denominada por endometrioma. A sua localização na escavação pélvica pode variar entre a região retro-cervical, peritoneu pélvico, vagina, cólon retal e sigmóide, por exemplo. Embora rara, pode também ocorrer implantação umbilical, vesical, renal, pleuro-pulmonar, em cicatriz cirúrgica ou em extremidades<sup>15,16</sup>.

#### ***Patofisiologia***

Os mecanismos patofisiológicos da endometriose permanecem por esclarecer. Todavia, são vastas as teorias criadas para a fundamentar, entre as quais a menstruação retrógrada permanece a mais consensual<sup>12</sup>. Proposta por Sagmon, no início do séc.XVII, esta teoria defende o processo de menstruação retrógrada, cujo percurso é realizado através das trompas de Falópio para o interior da cavidade peritoneal. Ao veicular tecido endometrial, este processo permite a sua deposição em estruturas pélvicas. Este tecido ectópico será fisiologicamente normal. Infelizmente, esta teoria falha em esclarecer o porquê de apesar de 90% das mulheres apresentarem menstruação retrógrada, apenas uma pequena fracção desenvolve endometriose. Igualmente, não justifica a presença de endometriose noutras localizações, tais como, o pulmão, pele ou mama<sup>17</sup>. Desta forma, especula-se que outros fatores etiopatogénicos, ou suscetibilidade genética, estejam envolvidos na implantação, proliferação e recorrência de lesões ectópicas endometriais apenas em algumas mulheres.

Neste sentido, foram surgindo teorias alternativas ou complementares, acerca do desenvolvimento de endometriose, onde estariam implicados mecanismos como: **metaplasia celômica**, na qual o tecido peritoneal normal sofre metaplasia, formando tecido endometrial ectópico; **anormalidades mullerianas**, na qual vestígios mullerianos são activados e diferenciados em endométrio; **implantação de células precursoras**, que sofrem diferenciação em células endometriais; **imunidade alterada**; **exposição ambiental**, como por exemplo, a dioxina<sup>1</sup>; e **predisposição genética**. Adicionalmente, a disseminação hematogénica e linfática de células endometriais parece ser a potencial causa de lesões endometriais distantes, como as referidas anteriormente<sup>17</sup>. É admissível afirmar que não existe apenas uma explicação para o desenvolvimento de endometriose e que todas as teorias influenciam a algum nível<sup>1</sup>.

### ***Clinica***

As mulheres afetadas apresentam sintomatologia dolorosa significativa, incluindo dor pélvica crónica, dismenorreia e dispareunia<sup>13,18-20</sup>, podendo ainda surgir menorragias e subfertilidade<sup>13,18-20</sup>. Num número significativo de mulheres, as queixas álgicas podem ser debilitantes, afetando negativamente a sua qualidade de vida e interações sociais, assim como o desempenho laboral<sup>18</sup>. Considerando a heterogeneidade clínica pesquisa de sintomas relacionados com a função intestinal e urinária, tais como obstipação, hematoquézia, hematúria ou disúria, poderá ser pertinente<sup>19,21</sup>.

### ***Diagnóstico***

Uma anamnese adequada e um exame pélvico favorável, podem suscitar o diagnóstico de endometriose. Contudo, dada a heterogeneidade clínica desta patologia, a prevalência de endometriose assintomática e a escassa associação entre a sintomatologia e a gravidade da doença, contribuem para a dificuldade em produzir um diagnóstico fidedigno, unicamente, através destes dados<sup>22</sup>. O recurso a exames complementares de diagnóstico, nomeadamente

através da imagem, tem utilidade limitada no diagnóstico de lesões superficiais dada a sua baixa resolução. No entanto, podem ser úteis, especialmente, na detecção de lesões profundas e endometriomas. A utilização de **ecografia** tem um custo diminuto e de fácil execução. Desta forma a ecografia endovaginal (EEV), é o procedimento de primeira-linha na investigação de diversas patologias pélvicas, incluindo a endometriose, onde se destaca pelo seu valor, no diagnóstico de endometrioma<sup>23-25</sup>. Este método poderá, inclusivamente, pesquisar a presença de aderências ováricas<sup>26</sup> e lesões vesicais<sup>26,27</sup> com sensibilidade significativa, aquando realizada por operador experiente. Uma meta-análise realizada por Guerriero *et al.* em 2015<sup>28</sup>, avalia o valor da EEV na detecção de endometriose profunda, tendo compreendido este exame como um método imagiológico útil no diagnóstico destas lesões, demonstrando uma especificidade superior a 85% para todas as lesões profundas, com uma sensibilidade de aproximadamente 50%.

Considerando a sua sensibilidade reduzida na identificação de lesões superficiais, a EEV convencional, resulta num elevado número de falsos negativos. Esta circunstância, aliada às limitações da ecografia transretal, conduziram a uma elevada procura de métodos alternativos que potenciem a sua capacidade diagnóstica. Como exemplo de potenciais métodos alternativos temos: a EEV “soft-marker based”<sup>23</sup>, a EEV “tenderness guided”<sup>29</sup> e a utilização do “sliding sign”<sup>25,29,30</sup>.

A ecografia transretal (ETR) poderá ser útil ao avaliar envolvimento retal, bem como a profundidade da infiltração. No entanto, não foi demonstrado um valor superior ao da ecografia transvaginal<sup>27,29</sup>.

Quando a EEV convencional é realizada por um técnico experiente, mesmo demonstrando moderada sensibilidade (mas uma boa especificidade) para determinadas localizações de lesões profundas, deve ser considerada a abordagem inicial, reservando a ETR e técnicas de EEV modificada para segunda-linha<sup>31</sup>.

O valor da **ecografia tridimensional** no diagnóstico de endometriose profunda, tem sido modicamente explorado<sup>32,33</sup>. As vantagens propostas têm sido vastas: (1) altamente reprodutível; (2) sem limite de acesso a um número infinito de planos visuais; e (3) dados 3D podem ser armazenados, reavaliados e consultados ao longo do tempo<sup>32</sup>. A ecografia tridimensional parece ainda oferecer uma maior acuidade no diagnóstico de endometriose profunda, em localizações posteriores, como o ligamento útero-sagrado ou região reto-vaginal<sup>33</sup>. Todavia, para lesões reto-sigmóideas, não foi considerada uma técnica superior à bidimensional<sup>33</sup>.

A ressonância magnética (RM) surgiu como método altamente reprodutível e promissor no estudo da endometriose. A sua capacidade para avaliar o sinal tecidual, é um método extremamente eficaz no diagnóstico diferencial entre outras patologias e para a identificação de degeneração maligna<sup>34,35</sup>. Desta forma, permite estabelecer um “mapa” completo das lesões, muito útil na avaliação pré-operatória<sup>35</sup>.

O diagnóstico de endometrioma ou lesões vesicais através de ecografia tem elevado grau de confiança. Contudo, perante sintomas como dismenorreia crónica, dispareunia, suspeita clínica de endometriose profunda ou registo ecográfico inconclusivo, a RM irá identificar lesões endométrioticas, em qualquer localização, com elevado grau de acuidade<sup>24</sup>. Desta forma, a RM representa a modalidade diagnóstica ideal para avaliar a extensão exata desta patologia possibilitando um adequado planeamento cirúrgico. No entanto, apesar de altamente sensível e específica para lesões de estágio II a IV, a sua sensibilidade na detecção de lesões superficiais (estádio I) é objetivamente inferior<sup>36</sup>.

A visualização laparoscópica de lesões endometriais ectópicas e a sua confirmação histológica, é, atualmente, o “*gold standard*” para o diagnóstico de endometriose<sup>37</sup>. O valor diagnóstico da visualização macroscópica de lesões, exclusivamente, foi considerado limitado pela *European Society of Human Reproduction and Embryology* (ESHRE). Este é justificado

pela miríade de aparências macroscópicas, podendo conduzir a falsos-negativos e falsos-positivos, caso não seja confirmada a sua presença histologicamente<sup>38</sup>.

Através da laparoscopia poderá ainda definir-se o estágio de endometriose e proceder-se ao tratamento de acordo com o mesmo<sup>37</sup>. Para este fim, é utilizado o sistema de classificação revisto da *American Society for Reproductive Medicine* (rASRM). Este sistema de pontuação varia entre estadio I, doença mínima, a estadio IV, doença severa, considerando o tipo histológico de lesão, a sua localização, aparência, profundidade de invasão, extensão da doença e presença de aderências. Todavia, apesar do estadiamento encontrar alguma utilidade na determinação do plano terapêutico, este não se correlaciona com a gravidade da sintomatologia<sup>39,40</sup>.

Deste modo, após um século de pesquisa dedicada a endometriose, o seu diagnóstico permanece tardio<sup>41</sup>, em relação ao despoletar da patologia.

#### 4. ENDOMETRIOSE NA MULHER JOVEM

A endometriose afeta, essencialmente, mulheres durante o seu período fértil. Este período, incorpora também a adolescência, definida pela Organização Mundial de Saúde (OMS), como a transição entre a infância e vida adulta, compreendida entre os 10 e 19 anos de vida. De fato, a *Endometriosis Association*, indica que 66% das mulheres adultas com endometriose descrevem o início de queixas algicas antes dos seus 20 anos de idade<sup>42</sup>.

Tendo em consideração a disparidade entre as definições de “adolescente”<sup>43-45</sup>, bem como a frequente inclusão do termo “mulher jovem” (até aos 24 anos) nos artigos encontrados<sup>11,46-49</sup>, em âmbito deste trabalho parece pertinente considerar um espectro de mulheres com idade inferior a 24 anos, como população de estudo.

A prevalência real de endometriose, durante a adolescência, torna-se difícil de precisar, dado o caráter invasivo inerente ao seu diagnóstico, através de um procedimento potencialmente desnecessário<sup>3,14,21</sup>. Ainda assim, o interesse por esta patologia na adolescente tem vindo a crescer. Estudos realizados até à data, avaliam a sua prevalência apenas em grupos altamente selecionados, nomeadamente, em adolescentes com dor pélvica crónica ou adolescentes com dismenorrea. Uma revisão sistemática, realizada por Janssen *et al.*<sup>50</sup>, de 15 artigos científicos publicados entre 1980 e 2011, reunindo 880 mulheres de idade entre os 10 e 21 anos estabelece uma prevalência geral de endometriose de 62% em mulheres jovens adolescentes submetidas a exploração laparoscópica por dismenorrea ou DPC<sup>50</sup>.

#### 4.1. Desenvolvimento precoce: patofisiologia distinta?

Dentro desta faixa etária, podem ser diferenciados dois tipos de endometriose: uma forma primária, que pode preceder a menarca, e uma forma associada a anomalias congênitas obstrutivas, resultado de alterações uterinas ou obstrução anterógrada do fluxo<sup>51</sup>.

Tendo em consideração a teoria mais prevalente para a sua etiopatogênese, nomeadamente, a menstruação retrógrada, parece contraditório afirmar que esta patologia poderá apresentar-se antes da primeira menstruação da mulher. Contudo, casos de endometriose pré-menarca têm sido documentados<sup>52</sup>. Este fato é sugestivo de uma etiologia multifatorial, pré-púbere, responsável pelo desenvolvimento de endometriose na população adolescente. Recentemente, uma nova teoria tem sido destacada como potencial justificação para o despoletar precoce de endometriose nestas mulheres<sup>53</sup>. Esta teoria fundamenta-se na ocorrência de hemorragia uterinas durante o período neonatal induzidas por alterações endometriais. Indo assim de encontro, com a teoria de Sagmon. Conquanto, dever ser considerado, para além deste mecanismo clássico, a potencial influência de células endometriais mesenquimatosas como precursoras destas lesões. Atendendo a esta possibilidade, Gargett *et al.*, em 2014, propôs a migração retrógrada, destas células estaminais, para a cavidade abdominal, onde sobrevivem e, perante um ambiente pro-implantatório, originam lesões endometriais na mulher pré-menarca ou na adolescente.

As lesões endometriais na mulher jovem podem adquirir uma miríade de apresentações. O seu aspeto pode variar entre preto, castanho, tipo “queimadura de pólvora, ou entre o aspeto vermelho ou translúcidos, considerado o mais prevalente na adolescente<sup>4,8</sup>. A sua avaliação histológica pré-menarca, documentada por Marsh and Laufer *et al.*<sup>52</sup>, não demonstrou a presença de tecido glandular, mas sim, estroma extremamente vascularizado, depósitos de hemosiderina, macrófagos abundantes e componente inflamatório, sugerindo, tratar-se de lesões precoces. Apesar da divergência perante a aparência clássica e a ausência



de glândulas, estas lesões podem ser classificadas como endometriose ou lesões precursoras, dada a presença patológica de hemosiderina e a subsequente resposta a terapêutica cirúrgica e hormonal das mulheres em estudo. Atendendo a angiogénese dominante em lesões precoces<sup>41,51,54</sup>, unida ao carácter progressivo e estrogénio-dependente da endometriose<sup>52</sup>, superior nas referidas lesões<sup>55</sup>, é sugerido que o efeito estrogénico materno, ou secreção pré-pubere, seja suficiente para estimular a angiogénese em vestígios endometriais que alcancem a cavidade peritoneal durante o período neonatal, permitindo que estes se desenvolvam em lesões subtis e prematuras de endometriose<sup>54</sup>. Desta forma, há uma sobreposição, não só entre a teoria clássica de menstruação retrógrada e a teoria de células estaminais, mas também é incluída a teoria de refluxo durante hemorragia uterina neonatal.

Como anteriormente referido, a endometriose nesta população pode estar associada a anormalidades mullerianas obstrutivas, que favorecem o processo de menstruação retrógrada. A sua incidência publicada, pode alcançar os 40%<sup>21,41</sup>, mas a maioria dos estudos varia entre uma proporção de 5% a 7%<sup>42,56</sup>. A associação deste fator de risco com a formação de endometriose, é apoiada pela sua resolução espontânea após correção da obstrução<sup>41</sup>.

#### **4.2. Particularidades clínicas na adolescente**

A endometriose é uma doença crónica associada a dor pélvica e subfertilidade. Na adolescente e mulher jovem, predominam queixas algicas, sendo improvável um cenário de infertilidade nesta faixa etária<sup>3</sup>. Neste sentido a meta-análise, supracitada, realizada por Janssen *et al.*<sup>50</sup>, reunindo 880 mulheres de idade entre os 10 e 21 anos, destaca a dor como um sintoma prevalente no diagnóstico de endometriose confirmado através de laparoscopia. O tipo de dor, mais frequentemente apresentada, inclui dismenorreia e a DPC<sup>56,57</sup>. Foi registado que um total de 2/3 das adolescentes com dismenorreia ou DPC apresentam evidências de endometriose após laparoscopia<sup>50</sup>. Um estudo de coorte comparativo de 20 adolescentes

diagnosticadas com endometriose e, conseqüentemente, tratadas entre julho de 2003 e janeiro de 2009, registou, como queixa inicial, dismenorreia em 80% e dor pélvica crónica não relacionada com o ciclo menstrual (não cíclica) em 20% das adolescentes<sup>8</sup>. Ainda assim, a dismenorreia não é habitualmente uma queixa isolada<sup>56</sup>. É importante destacar que a prematuridade deste sintoma em relação à idade de menarca, parece constituir um risco para endometriose<sup>58</sup>.

O endometrioma na adolescente pode existir, apesar de não se apresentar por norma em jovens com idade inferior a 22 anos<sup>1</sup>. Um estudo observacional de 55 casos de endometriose em adolescentes, realizado em 2015 por Audebert *et al.*, referiu identificação desta massa anexial em 41.8% dos casos<sup>56</sup>. Corroborando estudos anteriores, nomeadamente, um estudo populacional, realizado em 2013, que descreve a presença de endometrioma em 40% das mulheres com idade inferior a 24 anos, diagnosticadas com endometriose<sup>45</sup>. A sua localização é predominantemente esquerda e raramente a sua afeção é bilateral<sup>45</sup>.

A infertilidade, como referida anteriormente, independentemente de ser uma apresentação clínica comum no diagnóstico de endometriose na mulher adulta, torna-se pouco frequente quando falamos de uma adolescente, tendo sido descritos apenas alguns casos de infertilidade adolescente por endometriose<sup>56,57</sup>.

Para além da sintomatologia é importante pesquisar fatores de risco. Na mulher jovem, questões mais pertinentes a colocar são enumeradas na tabela 1.

Tabela 1 – Inquérito sugerido para adolescentes com dor pélvica adaptado de C. K. Steenberg <i>et al.</i> (2013)	
<b>Anamnese da dor</b>	
<b>a) Quando sentiu dor pela primeira vez?</b>	(Idade, ano)
<b>b) Quando surge a dor?</b>	Cíclica (durante menstruação)? Acíclica?
<b>c) Onde se localiza?</b>	Simétrica ou unilateral? Irradiação?
<b>d) Intensidade?</b>	0 a 10
<b>e) Duração?</b>	(minutos, horas, dias)

<b>f) Alivia com medicação?</b>	Paracetamol, AINE, etc.?
<b>g) Agrava em algum momento?</b>	Movimento, exercício?
<b>h) A dor afeta a tua vida diária?</b>	Participação an escola, desporto ou eventos sociais?
<b>i) Como te faz sentir?</b>	Em desvantagem em comparação a colegas da mesma idade? Afeta a tua qualidade de vida?
<b>História ginecológica</b>	
<b>a) Idade de menarca?</b>	i) <12 anos ii) 12-14 anos iii) >14 anos
<b>Outros sintomas</b>	
<b>a) dor durante a defecação?</b>	Se sim: Localização? Associada à menstruação?
<b>b) dor durante actividade sexual?</b>	(se sexualmente ativa)
<b>Antecedentes familiares</b>	
<b>a) familiares (maternos e paternos) com:</b>	i) endometriose diagnosticada ii) dor pélvica durante menstruação? iii) dificuldade em engravidar? Infertilidade?

#### 4.3. Problemática diagnóstica: subvalorização e atraso

Segundo dados da Associação Americana de Endometriose, anteriormente referidos: as queixas algicas em 66% das mulheres adultas com endometriose tiveram início antes dos seus 20 anos de idade. A este fato acresce a sua necessidade de recorrer a, pelo menos, quatro opiniões médicas antes de consultar ajuda médica especializada, sugerindo um atraso entre o início de sintomas e o diagnóstico.

Um estudo realizado pela *World Endometriosis Research Foundation*, em 16 hospitais de 10 países, entre Agosto de 2008 e Janeiro de 2010, calculou um atraso de, aproximadamente, 6 anos no diagnóstico. Este atraso é justificado, principalmente, pela demora entre a referenciação dos cuidados.

Segundo Marc R.Laufer MD, “*Adolescentes com dor relacionada com a menstruação devem ser devidamente avaliadas e esta não deve ser compreendida como normal*”<sup>2</sup>.

Assume-se a dismenorreia como um sintoma comum e inespecífico na adolescência,

assim como na mulher jovem. Não sendo, necessariamente, patológico, é compreensível a dificuldade da doente e dos seus tutores em determinar o momento em que este sintoma se torna “anormal o suficiente”<sup>4</sup> para justificar auxílio médico. Esta decisão é também extremamente influenciada pelo nível cultural, etnia e experiência pessoal da mãe da doente<sup>4</sup>. Laufer *et al.*, recomenda que todo o desconforto ou dor que coloque a jovem em “desvantagem” perante os seus iguais, deverá ser alvo de escrutínio<sup>2</sup>. Por esta razão, devem ser pesquisados sinais como mau desempenho e absentismo escolar da jovem<sup>9,60</sup>.

O tratamento empírico de dismenorreia e DPC, através de AINE's e contraceção oral combinada (COC), poderá impedir a correta avaliação destes parâmetros clínicos<sup>4</sup>.

A administração de COC e AINE's num contexto de dismenorreia é considerado prática comum,. Contudo, a resposta à terapêutica, não exclui a existência de endometriose<sup>3</sup> e, inclusivamente, foi demonstrada associação entre o uso de COC e o diagnóstico de endometriose em estágio mais avançado. Especula-se que esta abordagem alivie a sintomatologia, não impedindo a progressão da doença, mas sim, mascarando-a<sup>3,4,57</sup>. Esta não é apenas uma prática médica, mas também um costume, como demonstra um estudo observacional italiano<sup>9</sup> que registou que 1 em cada 4 adolescentes se automedicam mensalmente com analgésicos para aliviar os sintomas álgicos, sem recorrer a avaliação profissional apropriada<sup>9</sup>.

Neste contexto, Janssen *et al.*, calcula uma maior prevalência de endometriose entre adolescentes que apresentem dismenorreia, atingindo 70% deste grupo, bem como, em adolescentes com DPC resistente à terapêutica, atingindo 75%<sup>50</sup>. A DPC não resistente ao tratamento, possui uma prevalência mais baixa, nomeadamente de 49%. Este fato sugere uma maior probabilidade de diagnosticar endometriose em adolescentes com DPC sem resposta terapêutica o que poderá, de certo modo, ser considerado um sinal de alerta para o profissional de saúde.

O pressuposto que a dor durante a menstruação é “normal”, inevitavelmente, causa uma desvalorização destas queixas. Combinado à camuflagem de sintomatologia por AINE e COC, culminam num atraso diagnóstico e um aumento significativo de casos subdiagnosticados<sup>4,61</sup>.

No adulto, o início da investigação de outra etiologia, que não a dismenorreia, é preconizado após seis meses de dor, resistente a COC e AINES's<sup>2</sup>. No entanto, no caso de uma adolescente este período é considerado longo, incorrendo o risco de afetar negativamente o seu desempenho escolar<sup>2</sup>.

#### **4.4. Diagnóstico: progressos?**

A capacidade de realizar um diagnóstico através de métodos não invasivos permitiria um diagnóstico antecipado, uma redução do número de consultas, a instituição precoce e efetiva do tratamento, e, possivelmente, um maior benefício económico para a mulher e para o serviço de saúde<sup>22</sup>.

Na população em estudo, nomeadamente a adolescente e mulher jovem (<24 anos), um exame pélvico ou EEV podem não ser apropriados caso a paciente não tenha iniciado atividade sexual<sup>3</sup>.

A RM, através da sua elevada acuidade na deteção de lesões profundas, poderá ter valor na adolescente e mulher jovem. No entanto, a sua utilização na adolescente é controversa. Por conseguinte, diferentes autores advogam o valor limitado da RM, considerando a sua realização prescindível na adolescente<sup>2,4</sup>. Esta opinião é fundamentada pela elevada prevalência de endometriose superficial na jovem<sup>62</sup> enquanto a RM apresenta uma baixa sensibilidade para a sua deteção. Logo, uma RM negativa não seria útil na

exclusão de endometriose na adolescente. De fato, não foi possível encontrar estudos realizados nesta população que demonstrem a sua utilidade<sup>3</sup>.

Diferentes marcadores biológicos (sanguíneos, urinários ou endometriais) têm sido estudados pela sua potencial utilidade no diagnóstico de endometriose. No entanto, nenhum destes foi estudado numa população adolescente ou na mulher jovem, exclusivamente.

#### **4.5. Tratamento: eficácia e limitações**

O controlo sintomático, a frenagem da progressão da doença e a preservação da fertilidade são os principais objetivos terapêuticos na mulher jovem com endometriose. Posto isto, o profissional de saúde deve adotar uma perspetiva multidisciplinar, considerando a utilidade dos seguintes componentes: cirurgia, manipulação hormonal, analgesia, apoio psicológico, terapêuticas complementares e alternativas<sup>1</sup>.

O *American College of Obstetricians and Gynecologists* (ACOG) recomenda a confirmação diagnóstica através de laparoscopia exploradora, após 3 meses de COC cíclico e AINE sem resposta, sob suspeita de endometriose na adolescente<sup>42</sup>. Assim sendo, dada a visualização de lesões endometriais e avaliação histológica positiva, a terapêutica médica deve ser iniciada. Como alternativa à laparoscopia, para mulheres com idade superior a 18 anos, sugere prova terapêutica com GnRH. Caso haja diminuição da dor pélvica sob este tratamento, é colocado o diagnóstico de endometriose. Esta modalidade pode ser uma opção em pacientes com contra-indicações cirúrgicas ou que não desejem ser submetidos a procedimentos invasivos<sup>5</sup>.

Adicionalmente, ao longo da literatura, diferentes autores advogam a destruição das lesões endometriais, visualizadas, no momento do diagnóstico, se possível<sup>2,4</sup>. De igual modo,

o tratamento médico deverá ser iniciado, posteriormente, em contínuo, para abrandar a progressão da doença, até ao momento em que desejem engravidar.

O tratamento da endometriose em adolescentes ou na mulher jovem é inferido a partir da literatura referente à mulher adulta, dada a escassez de estudos prospetivos ou retrospectivos acerca da eficácia terapêutica em jovens.

#### **4.5.1. Tratamento cirúrgico**

A laparoscopia exploradora com intuito diagnóstico e terapêutico é considerada “*gold standard*” na endometriose na população adolescente apesar do seu caráter invasivo. Todos os artigos publicados acerca de endometriose na adolescente, incluem o seu diagnóstico laparoscópico e histológico, procedendo-se, em todas, à remoção das lesões identificadas<sup>8,56,63-65</sup>. Estas jovens, na sua maioria, descrevem uma diminuição ou ausência de dor após o procedimento, podendo ser presumida a sua eficácia. De entre os artigos referidos, destaco um estudo retrospectivo, por Dun *et al.*, onde são incluídas 25 mulheres de idade inferior a 21 anos, com estágio I-II, segundo a rASRM. Neste mesmo estudo, é descrita a resolução da sintomatologia em 80% da amostra, um ano após a cirurgia.

Neste procedimento, podem ser utilizadas diferentes técnicas para a destruição das lesões endometriais<sup>21</sup>. Sem terapêutica médica posterior, a remoção cirúrgica das lesões, em jovens, não é adequada dada a alta probabilidade de recorrência<sup>1,2,6</sup>. É escassa a informação disponível quanto à taxa de recorrência em jovens ou adolescentes, no entanto, esta parece ser superior à taxa de recorrência na mulher adulta<sup>47</sup>. Neste sentido, o tratamento farmacológico posterior é sempre recomendado. A maioria dos adolescentes não necessita de cirurgia subsequente<sup>1</sup>.

#### 4.5.2. Tratamento médico

Invariavelmente, a terapêutica médica deverá ser adotada para controlo da dor e restrição da progressão das lesões.

##### Estroprogestativos

Os estroprogestativos, são a primeira linha de tratamento para pacientes com idade inferior a 16 anos<sup>42</sup>, dada a sua segurança e eficácia. Contudo, o impacto na mulher jovem a longo prazo não foi, ainda, explorado.

Na jovem, tem sido extremamente apoiada a prescrição contínua de COC, ao invés de uma posologia cíclica<sup>1,2,4,66</sup>, fundamentada por uma eficácia superior na redução da sintomatologia<sup>4</sup>. Inicialmente, este método gerou alguma relutância, pois está associado a uma maior incidência de *spotting* e hemorragia irregular<sup>4,42</sup>. Porém, estudos recentes apontam que, a longo prazo, o número total de dias em que ocorre hemorragia, durante a utilização contínua de COC é menor do que num regime cíclico. Torna-se, assim, importante reforçar que devem ser tomados de forma contínua, sem interrupções.

##### Progestativo

Como alternativa aos COC e agonistas GnRH, dispomos ainda de progestativos, que disponibilizam diferentes formulações, nomeadamente, o acetato de medroxiprogesterona (MPA), via oral ou *depot*, o acetato de noretisterona e o dispositivo intra-uterino com levonorgestrel (DIU-LNG)<sup>5</sup>. O MPA *depot* e o DIU-LNG são os mais conhecidos pela sua eficácia em promover amenorreia<sup>67</sup>. No entanto, o MPA *depot* foi associada a uma diminuição da DMO, especialmente na adolescente, necessitando de terapêutica adjuvante<sup>1,67</sup>. Ademais, a sua eficácia na indução de amenorreia, está associada a um número de efeitos secundários<sup>68</sup>. Deste modo, a sua utilização em populações jovens deve ser adotada apenas se outros tratamentos não se mostrarem adequados.



Contrariamente, a utilização de DIU-LNG na adolescente e mulher jovem esta a tornar-se amplamente aceite<sup>4</sup>. Um estudo realizado por Yoost *et al.*<sup>44</sup>, em 2013, avalia retrospectivamente a redução de dor em adolescentes com endometriose, com colocação de DIU-LNG, antes ou após tratamento cirúrgico, no período entre outubro de 2009 e junho de 2011. Esta análise corrobora a eficácia deste dispositivo na redução da sintomatologia, apesar de parecer associada a um maior número de *spotting* em relação ao tratamento com GnRH. Não obstante, a sua utilização ganha valor ao possibilitar um efeito de longa duração nesta população, até 5 anos, bem como uma fácil administração<sup>44</sup>.

A utilização de acetato de noretisterona na população adolescente mostrou efeito positivo no controlo de dor associada a endometriose, bem como, uma elevada eficácia no controlo da menstruação, num estudo realizado em 2011 por Kaser *et al.*. No estudo supracitado, não foram registados efeitos secundários na população adolescente<sup>69</sup>.

Mais recentemente, surgiu ainda o dienogest, um novo progestativo, com grande potencial no tratamento da dor associada a endometriose em mulheres jovens. Este progestativo tem efeitos secundários reduzidos e pode ser usado por um período superior a um ano, em jovens maiores de 18 anos<sup>70</sup>.

#### Análogo GnRH

Os análogos de GnRH devem ser reservados para doentes refratárias a tratamento com COC contínuos, com idade superior a 16 anos<sup>2,71</sup>. A sua utilização está limitada pela *Food and Drug Administration*, a 6 meses, sem terapêutica hormonal *add-back*, dado os seus efeitos desfavoráveis sobre a densidade mineral óssea (DMO). Contudo, uma terapêutica hormonal *add-back* é recomendada para limitar este efeito. A utilização de terapêutica *add-back* foi criada através da hipótese do limiar estrogénico (“estrogen threshold”), especulada por Robert Barbieri em 1992<sup>72</sup>. Nesta, é descrito um limiar, ou concentração, hormonal que não estimule o crescimento de lesões endometriais, mas que, do mesmo modo, não induza

perda de DMO. Desta forma, estudos subsequentes revelaram, em adultos, uma diminuição de desmineralização, associada a agonistas de GnRH, com a administração concomitante de um progestativo. Em adolescentes, poucos estudos têm sido realizados com essa finalidade. Em 2015, DiVasta *et al.*<sup>73</sup>, em 2015, avaliou a progressão da DMO em 36 jovens entre os 15-22 anos com endometriose sob tratamento com agonistas GnRH e terapêutica *add-back*, durante 12 meses, reportando ter sucesso na preservação da DMO e melhoria da qualidade de vida. Ainda neste estudo, foi demonstrada uma eficácia e segurança superior, na terapêutica *add-back*, com acetato de noretisterona e estrogénios equino conjugados, em detrimento ao uso de acetato de noretisterona com placebo.

Através do seu efeito hipoestrogénico, os agonistas GnRH, e consequentes efeitos secundários, como a sintomatologia vasomotora, atrofia urogenital, diminuição da libido e depressão, podem justificar o abandono da terapêutica por estas jovens.

O impacto da terapêutica combinada, médico-cirúrgica, na progressão de endometriose em adolescentes, é avaliada por Doyle *et al.*, num estudo retrospectivo realizado em 2009, através da avaliação do estágio da doença. Registou-se que apenas 10% destas jovens, mostraram um agravamento das lesões durante uma segunda laparoscopia. Em contraste, 70% dos sujeitos não mostraram alterações no estágio da doença e 19% mostraram melhoria.

Unger *et al.*<sup>66</sup>, publicou uma série de 3 casos clínicos de adolescentes entre os 13 e os 16 anos de idade, diagnosticadas com endometriose, estágio I ao momento do diagnóstico laparoscópico, que abandonaram o tratamento médico prescrito. Foi avaliada a progressão da doença neste grupo, tendo esta progredido para estágio mais grave numa segunda laparoscopia.

Podemos concluir a importância de um tratamento médico-cirúrgico, cuja ausência, possibilita a progressão desta patologia com consequente DPC e infertilidade nestas jovens.

## 5. INFERTILIDADE: um futuro inevitável?

O efeito negativo da endometriose sobre a fertilidade natural da mulher é evidente ao longo da literatura<sup>74-78</sup>. É descrita uma prevalência de endometriose entre 25% e 40% em mulheres inférteis<sup>75</sup>. Uma análise retrospectiva levada a cabo por Meuleman *et al.* em 2009, sobre uma amostra de mulheres inférteis, revela que 50% obtiveram diagnóstico histológico positivo para endometriose<sup>79</sup>. Ainda em 2009, um estudo Paquistanês, por Khawaja *et al.*, avalia a prevalência de endometriose entre mulheres que recorrem a apoio especializado por infertilidade primária, registrando valores próximos dos 17%<sup>39</sup>. Apesar da diversidade entre as prevalências estimadas, a associação entre endometriose e infertilidade é constante e irrefutável. Em oposição, o mecanismo implicado nesta relação não é cabalmente conhecido<sup>74,76</sup>.

A justificativa inicial atribuída ao desenvolvimento de infertilidade em mulheres com endometriose seria óbvia relação entre a progressão e severidade desta patologia, através do desenvolvimento de aderências e alterações anatómicas. Estas alterações estariam na gênese de disrupções do trajeto natural do ovócito e consequente incapacidade de libertação ou captação do óvulo, contractilidade uterina anormal, mobilidade do espermatozóide alterada, impossibilidade de fertilização ou do transporte embrionário<sup>76</sup>. Nesse seguimento, a infertilidade estaria associada a estádios avançados de endometriose.

Todavia, casos de infertilidade em mulheres com endometriose ligeira e moderada têm sido igualmente descritos. Para muitos seria considerado improvável que pequenas lesões endometriais, superficiais, resultassem em infertilidade<sup>76</sup>. Deste modo, há grande especulação acerca de como a endometriose afeta negativamente a fertilidade.

## 5.1. Mecanismos implicados

Alguns dos mecanismos responsáveis pelos efeitos adversos desta patologia sobre a fertilidade encontram-se descritos na tabela 2. Estes incluem alterações sobre a ovulação e foliculogénese, defeitos funcionais durante a fase luteínica, libertação ou captação do ovócito deficiente, função ou qualidade de esperma alterada<sup>79</sup>, qualidade do ovócito diminuída<sup>80</sup>, e contractilidade uterina anómala. Tem sido demonstrada a influência adversa do fluido peritoneal e suas características, na ovulação, fertilização, qualidade do embrião e implantação<sup>81,82</sup>. Na presença de endometriose os fatores peritoneais estão dramaticamente alterados, incluindo processos inflamatórios associados a macrófagos activados ou alteração da função imune.

Mecanismo alterado	Local de ação	Mecanismo proposto
Ovogénese/ovulação	Ovário/fluido peritoneal(FP)	Efeito mecânico ou inflamatório em ovário com endometrioma
Transporte de gâmetas ou captação ovócito	FP/ função das trompas de falópio	Desequilíbrio de citocinas, diferente expressão de fatores reguladores da função tubar
Toxicidade embrionária	Efeito tóxico e inflamatório do FP nos gâmetas e embrião	Efeito inflamatório, perturbação hormonal, concentrações de hormona luteinizante ou activação de macrófagos
Qualidade e função do esperma	FP ou trompas	Efeito tóxico ou inflamatório do FP ou de macrófagos
Distorção da anatomia pélvica	Útero, trompas, ovários, colo uterino	Disrupção mecânica que previne transporte de gâmetas, fertilização e transporte embrionário
Defeito na fase luteínica	Endócrino	Disfunção ovulatória, resistência a progesterona
Recetividade endometrial	Endócrino, citocinas inflamatórias	Resistência a progesterona, expressão de aromatase, outras causas

## 5.2. Fatores preditivos de infertilidade associada a endometriose

*Apenas algumas mulheres desenvolvem infertilidade, porquê?*

Como referido anteriormente, um dos grandes obstáculos ao estudo da endometriose encontra-se na sua heterogeneidade e variação do seu fenótipo entre mulheres com esta patologia. Lembrando assim, a controversa associação entre infertilidade e doença precoce, isto é, doença mínima (estádio I) e doença ligeira (estádio II). Em 2016, Santulli *et al.*, através de uma análise multivariada demonstra que fenótipos de endometriose superficial (estádio I a II) estão sob risco acrescido de infertilidade. Comparativamente ao grupo de controlo em estudo, doentes inférteis apresentaram um maior número de lesões superficiais, enquanto a prevalência de endometriose profunda foi semelhante nos dois grupos. De igual modo, a distribuição de lesões superficiais foi mais severa, ou com envolvimento intestinal, em doentes inférteis<sup>83</sup>.

Paralelamente Santulli *et al.*, identifica outros fatores associados a infertilidade nesta população: idade superior a 32 anos e cirurgia prévia para tratamento de endometriose. Ao contrário, a existência de gravidez prévia surge como fator protetor, sendo associada a menor taxa de infertilidade.<sup>83</sup>

### 5.3. Benefício prático do tratamento médico e cirúrgico na fertilidade

#### 5.3.1. Impacto na concepção espontânea

Apesar da sua taxa de gravidez estar diminuída em comparação com a restante população, pacientes com endometriose têm capacidade para engravidar espontaneamente. Hansen *et al.*, através de uma análise retrospectiva de dados de quatro registos nacionais dinamarqueses, entre 1977 e 2009, determinou um diminuição de 8% sobre o número de gravidezes espontâneas entre mulheres com endometriose, relativamente a mulheres sem endometriose<sup>20</sup>. Torna-se assim importante questionar se a fertilidade na mulher com endometriose é afetada pelo tratamento precoce, médico ou cirúrgico ou, qual será a atitude adequada para a preservar.

#### *Tratamento médico*

Foi demonstrado que o tratamento médico possui um efeito positivo na qualidade de vida de muitas pacientes com endometriose<sup>84,85</sup>. Contudo o mesmo não se verifica em relação à infertilidade, no sentido em que todas as modalidades terapêuticas disponibilizadas (COC, progestativo, agonistas GnRH) incorrem em efeitos contraceptivos, ou seja, impedem a ovulação e uma conseqüente gravidez. Contrariamente a noções iniciais, após interrupção deste tratamento, a capacidade fértil não parece aumentar, ou seja, não há efeito *rebound*<sup>85,86</sup>. Além de que algumas formulações, como por exemplo, MPA *depot* podem ter um efeito anovulatório prolongado, mesmo após interrupção terapêutica. Em 2011, Senapati e Barnhart *et al.*, revêm a abordagem médica da infertilidade na endometriose, e colocam questões pertinentes acerca da mesma: “Quando deve ser interrompido o tratamento médico nestas mulheres, quando surge a intenção de engravidar? E que benefício advém deste período anovulatório prévio?”<sup>84</sup>. Uma revisão da Cochrane, actualizada em 2009,

aborda esta última questão, não encontrando diferenças significativas na taxa de fertilidade em mulheres subfêrteis submetidas previamente a tratamento hormonal supressor com COC, progestativos<sup>86</sup>. Conclui-se que o tratamento hormonal supressor, apesar de eficaz no tratamento de queixas álgicas, não demonstrou aumentar a probabilidade de concepção, logo a sua implementação poderá apenas adiar este processo.

#### *Qual o seu papel como terapêutica adjuvante?*

Teoricamente, a terapêutica médica pré-cirúrgica teria vantagens na redução de inflamação e vascularização das lesões endometriais, com possível redução da extensão das mesmas. Contudo, apesar de potencialmente diminuir o estágio de classificação de endometriose, o tratamento médico pré-cirúrgico não demonstrou melhores resultados em pacientes inférteis<sup>85</sup>.

Em relação à sua utilização pós-cirúrgica, as suas vantagens hipotéticas incluem reabsorção de lesões endometriais residuais, eliminação de implantes microscópicos e redução do risco de disseminação da doença após ruptura de endometrioma. Contudo não há evidência que permita concluir acerca da sua influência na fertilidade.

#### ***Tratamento cirúrgico***

O benefício da remoção cirúrgica de lesões endometriais sob a fertilidade espontânea da mulher, permanece enigmático<sup>74,84,85,87,88</sup>. A reparação de distorções anatômicas através da destruição de lesões/depósitos endometriais, da remoção endometriomas e lise de aderências é considerado o principal objetivo do tratamento cirúrgico dirigido à subfertilidade associada a endometriose<sup>74</sup>. Este é fundamentado pela relação de causalidade estabelecida entre endometriose e infertilidade, no

entanto, não representa por si prova da sua eficácia terapêutica. De fato, a cirurgia pode não eliminar as condições inflamatórias associadas a esta condição<sup>85</sup>. Em contrapartida, e como referido no capítulo 5, antecedentes cirúrgicos no contexto de endometriose, parecem constituir um fator de risco significativo de subfertilidade<sup>83</sup>. Deste modo, é razoável contestar a sua relação risco-benefício, e indagar acerca do perigo de lesões ováricas e tubares iatrogênicas se sobrepor ao posterior benefício cirúrgico sobre a fertilidade. Este dilema ganha maior relevância em estádios precoces de endometriose, onde não existem distorções anatômicas ou mesmo na presença de endometrioma<sup>74</sup>. Este cenário é muito frequente entre a adolescente e mulher jovem.

Em paralelo ao anteriormente apontado, a complexidade desta questão jaz na heterogeneidade fenotípica desta patologia (endometriose superficial, endometriose profunda e endometrioma)<sup>87</sup>.

#### *Endometriose superficial* (rASM I-II)

De acordo com a mais recente *guideline* para o tratamento de endometriose, publicada pela ESHRE em 2014, a laparoscopia interventiva (excisão ou ablação das lesões endometriais) é recomendada em mulheres inférteis com endometriose de estágio I-II, ao invés de laparoscopia apenas diagnóstica<sup>89</sup>. Esta afirmação é baseada na meta-análise da Cochrane publicada em 2010, na qual Jacobson *et al.* conclui que a remoção cirúrgica destas lesões em estadio precoce será a melhor abordagem para aumentar a taxa de fertilidade espontânea, em detrimento do tratamento médico<sup>90</sup>. Contudo, o benefício auferido parece diminuto, relatando uma taxa de fertilidade de 26% no grupo submetido a laparoscopia interventiva/cirúrgica e de 18% no grupo submetido apenas a laparoscopia diagnóstica<sup>85,90</sup>. Clinicamente, este acréscimo de 8% sobre a taxa de fertilidade após remoção das lesões endometriais, tendo em conta a prevalência estimada de endometriose na população, traduz-se num número



necessário a tratar (NNT) de 12 para uma prevalência de 100%<sup>74,84,85,87,88</sup>. Ou seja, em cada 12 doentes diagnosticados com endometriose estágio I ou II, haveria uma única gravidez com sucesso durante o ano posterior à laparoscopia intervntiva<sup>84</sup>. Considerando os fatos enumerados, apesar da forte evidência que suporta a cirurgia intervntiva como um tratamento superior à atitude expectante, não significa que este seja o tratamento óptimo na endometriose associada a infertilidade. Deste modo, atitudes terapêuticas alternativas não devem ser ignoradas.

#### Endometriose profunda (rASM III-IV)

A endometriose profunda e o seu impacto sobre a fertilidade é alvo de grande debate. Ao longo da literatura surgem questões sobre o seu papel na patogénese da infertilidade, bem como na abordagem cirúrgica mais indicada para a sua remoção.

Segundo as considerações da ESHRE, a cirurgia laparoscópica deve ser considerada em mulheres subférteis com endometriose estágio III/IV<sup>89</sup>.

No entanto, o impacto negativo destas lesões sobre a fertilidade da mulher tem sido questionado<sup>91,92</sup>. Contextualmente, o contínuo debate acerca da abordagem cirúrgica é equiparável ao encontrado para lesões superficiais, nomeadamente, se deve ser adotada uma atitude radical ou conservadora em relação a estas lesões<sup>93</sup>. Stepniowska *et al.*, em 2009, após análise de uma série de casos de endometriose profunda com atingimento intestinal, reporta uma taxa de fertilidade superior em doentes submetidos a excisão radical das lesões, incluindo resseções intestinais se necessário, quando comparados a doentes com doença residual (35% e 21% respetivamente)<sup>94</sup>. Inversamente, Douay-Hauser *et al.*, em 2011, demonstra que uma cirurgia extensa a lesões profundas e peritoneais, quando comparada a uma cirurgia unicamente intraperitoneal, não modifica a fertilidade global (taxa de fertilidade cumulativa a 24 meses, 25% e 23% respetivamente)<sup>95</sup>. Inclusivamente, um

procedimento cirúrgico extenso nesta população é frequentemente desencorajado dado o risco de complicações severas intra e pós-operatórias, mesmo quando realizado por cirurgião experiente<sup>94</sup>.

A cirurgia é fortemente apoiada pelo seu efeito relativamente positivo sobre a taxa de fertilidade pós-cirúrgica. De acordo com três revisões sistemáticas da literatura, a taxa de fertilidade após remoção de lesões retovaginais é de 42%-44%<sup>85,87,96</sup>. Contudo, quando Vercellini *et al.* repete a meta-análise neste tópico mas, agora, focando-se na taxa de concepção espontânea, obtém valores menos animadores de 24%<sup>91</sup>. Ainda assim, um estudo retrospectivo recente, por Centini *et al.*, demonstra uma taxa de concepção espontânea de 38.5% após remoção de lesões profundas, não tendo encontrado relação com a sua localização<sup>93</sup>. É de notar o benefício superior deste procedimento em mulheres com lesões de múltiplas localizações. Contudo, gostaria de realçar que uma cirurgia precedente, por endometriose, volta a surgir como fator negativo na fertilidade<sup>93</sup>.

#### *Endometriose ovárica (endometrioma)*

A abordagem cirúrgica do endometrioma está, também, envolta em grande debate. Segundo as *guidelines* atualizadas pela ESHRE em 2014, a doente com endometrioma deve ser informada do risco de diminuição da função ovárica após a remoção cirúrgica do mesmo e aconselhada pelo profissional de saúde. Neste sentido diferentes estudos procuraram estabelecer relação entre a cistectomia de um endometrioma e o seu impacto sobre a função ovárica remanescente (reserva ovárica)<sup>97,98</sup>.

A reserva ovárica compreende o potencial reprodutivo da mulher em função da qualidade e quantidade de ovócitos. Para a sua determinação podem ser utilizados marcadores como contagem folicular do antro (CFA) ou doseamento sérico de

hormona anti-mulleriana (HAM). Apesar do seu caráter sistêmico, a HAM, sem lateralidade para os dois ovários, é adotada como o melhor marcador de reserva ovárica no contexto de endometrioma<sup>98</sup>. Apenas no ano de 2012, duas revisões sistemáticas revelaram uma diminuição significativa nos níveis séricos de HAM após a remoção cirúrgica de endometrioma<sup>99,100</sup>. Somigliana *et al.*<sup>100</sup> recorre a uma análise qualitativa para esta conclusão, enquanto Raffi *et al.*<sup>99</sup> determina uma diminuição da HAM geral no pós-operatório em 38%. Este declínio foi também significativo na remoção de endometriomas unilaterais. Torna-se pertinente questionar qual o impacto do endometrioma na fertilidade; e se haverá vantagem na sua remoção cirúrgica.

Conseqüentemente, Santulli *et al.*<sup>83</sup>, afirma que a presença de endometrioma *per se* não é responsável pela infertilidade nestas mulheres, não constando como um dos seus fatores de risco. Da mesma forma, Maggiore *et al.*<sup>101</sup>, através de uma análise publicada em 2015, demonstra que o endometrioma não tem uma repercussão negativa sobre a taxa de ovulação do ovário afetado. Durante os 6 meses de estudo, 43% das pacientes conceberam espontaneamente.

A abordagem do endometrioma no contexto de infertilidade deve ter em conta diversas questões<sup>83</sup>: 1) elevado risco de recorrência após excisão<sup>102</sup>; 2) os resultados reprodutivos são significativamente mais baixos após múltiplas cirurgias comparativamente a uma primeira cirurgia<sup>103</sup>; 3) os riscos de um tratamento conservador em endometrioma não justificam a necessidade de cirurgia sistemática primariamente a PMA<sup>100</sup> 4) adiar tentativa de concepção após cirurgia é associada a uma taxa de fertilidade mais baixa e um maior risco e recorrência<sup>104</sup>.

### Qual a perspectiva futura da mulher jovem?

Apesar do efeito positivo da laparoscopia cirúrgica ter sido demonstrado em pacientes subférteis, como anteriormente descrito, os efeitos deste tratamento a longo prazo, na população adolescente e jovem, não foram ainda estabelecidos. Ademais, o efeito da endometriose sobre a fertilidade futura destas mulheres é desconhecida. Audebert et al., através de um estudo observacional, incluindo 55 adolescentes submetidas a laparoscopia intervencional por endometriose, com follow-up de 50 adolescentes durante uma média de 125 meses subsequentes, reporta que 72.2% (13/18) das mulheres que desejaram engravidar, em algum momento, conseguiram-no com sucesso, sendo que 69.2% destas gestações ocorreram em pacientes com estágio I-II<sup>56</sup>. Um estudo retrospectivo, publicado em 2014 por Wilson-harris et al., tenta determinar a taxa de fertilidade a longo prazo de mulheres diagnosticadas com endometriose e tratadas cirurgicamente, por dor pélvica, entre os seus 18 e 25 anos. Neste estudo foram incluídas 28 jovens adultas, tendo sido registada uma taxa de fertilidade de 71.4%, em que 80% não resultaram de técnicas de PMA<sup>49</sup>. Estes resultados são encorajadores para as pacientes, no entanto, não há evidência de que a remoção cirúrgica de lesões endometriais na adolescente impeça a progressão da doença ou as suas consequências<sup>105</sup>. A recorrência da sintomatologia após o procedimento cirúrgico é um tema que gera, também, grande apreensão. Associada à recorrência, temos a necessidade de submeter a jovem a uma nova cirurgia, potencialmente aumentando o seu risco de subfertilidade, bem como, o sofrimento causado por esta patologia.

Neste sentido, são fundamentais estudos prospectivos neste tema. Idealmente, são necessárias análises acerca do impacto da laparoscopia intervencional precoce, de

modo a concluir acerca do benefício do tratamento cirúrgico em jovens assintomáticas sobre a sua fertilidade futura.

### **5.3.2. Resultados associados a PMA**

Apesar dos resultados de fertilidade positivos através da concepção espontânea, como descrito anteriormente, um número significativo de mulheres adultas com endometriose não partilha estes resultados. Neste sentido, abordaremos as opções reservadas a este grupo.

Não existem dúvidas de que FIV é, actualmente o tratamento mais eficaz na infertilidade associada a endometriose. Em 2009, a “*Society of Assisted Reproductive Technology*”, registou que mais de 5600 ciclos de FIV foram realizados em pacientes com endometriose, nos Estados Unidos da América, resultando em 1400 nascimentos.

Diferentes estudos procuram determinar o impacto de endometriose sobre o sucesso de FIV<sup>106-109</sup>, não obtendo resultados uniformes. A presença de endometriose mínima a ligeira parece não afetar o sucesso da FIV<sup>106,109</sup>, contudo este tópico mantém-se controverso<sup>106,107</sup>. Em oposição, há algum consenso no que respeita a mulheres com estádios mais severos de endometriose (estádio III-IV) onde o sucesso de FIV é inferior<sup>106</sup>. Uma revisão sistemática por Hamdan *et al.*, publicada em 2015, calcula um decréscimo de 40% na taxa de gravidez clínica e uma diminuição de nascimentos de 30%<sup>109</sup>. Resalvo ainda que esta informação não traduz necessariamente que o tratamento primário de endometriose, médico ou cirúrgico, tenha um efeito positivo sobre os resultados de FIV nesta população.

Em realidade, esta é outra questão controversa acerca da FIV: será a cirurgia prévia benéfica? Apesar de claro o sucesso de FIV em mulheres subfêrteis no contexto de endometriose, a evidência não é suficiente para concluir acerca do

impacto da cirurgia prévia neste procedimento<sup>109,110</sup>. No entanto, a eficácia de FIV no contexto de endometriose tem vindo a aumentar nas últimas três décadas<sup>108</sup>.

A combinação entre estimulação ovárica e inseminação intrauterina (EO-IIU) tem sido avaliada no tratamento de infertilidade em mulheres com endometriose cirurgicamente tratadas. Apesar de considerado menos eficaz do que FIV, este método continua a ser explorado<sup>87</sup>. Um estudo prospetivo, publicado em 2015, por Keresztúri *et al.*, inclui 238 mulheres conclui que, após cirurgia, o tratamento EO-IIU tem melhores resultados do que a tentativa de concepção espontânea<sup>111</sup>. Contudo a evidência é insuficiente para determinar se este método é mais eficaz após tratamento cirúrgico ou após tratamento expectante<sup>75</sup>.

## 6. Conclusão

Apesar da prevalência exacta se manter desconhecida, a endometriose na adolescente e mulher jovem parece uma realidade mais comum do que o inicialmente calculado. A investigação sobre este tema é escassa e pueril, resumindo-se as publicações existentes a séries de casos ou estudos descritivos. É possível que a patofisiologia na população adolescente seja singular, mas poucos dados epidemiológicos ou moleculares estão disponíveis para apoiar ou refutar esta especulação. De modo a melhorar a nossa compreensão acerca da sua etiologia e progressão, deverá ser dirigida uma maior atenção para a identificação de fatores de risco para endometriose na adolescente, durante o período in útero, a infância e a puberdade.

Todas as formas de endometriose podem ser encontradas na adolescente e mulher jovem, e a sua progressão é uma questão de extrema importância, considerando o atraso diagnóstico associado a esta patologia. Este pode ser diminuído aumentando o conhecimento entre a população, mas também entre os profissionais de saúde. Estes devem ser alertados para as particularidades inerentes à apresentação clínica de endometriose na adolescente e mulher jovem, nomeadamente, a DPC, a dismenorreia severa, a dismenorreia resistente a AINE e COC. Por exemplo, uma adolescente com assiduidade e rendimento escolar diminuído por queixas algicas deve também ser avaliada. Uma avaliação precoce pode diminuir o tempo de diagnóstico, melhorando a QdV desta jovem.

Até à data, nenhum exame não invasivo suplantou a laparoscopia exploradora como “*gold standard*” no diagnóstico definitivo de endometriose. O estudo de biomarcadores para o diagnóstico de endometriose não se mostrou útil em relação a adolescentes ou mulheres jovens, visto a população em estudo consistir apenas em

mulheres adultas. A utilização de EEV e RM tem utilidade limitada, não permitindo diagnóstico de lesões superficiais com acuidade, sendo estas frequentes nesta população.

O tratamento ideal da endometriose na adolescente e mulher jovem não é consensual. A abordagem descrita na literatura de forma ininterrupta consiste na combinação de tratamento cirúrgico e tratamento hormonal pós-operatório (COC, progestativos, DIU-LNG ou GnRH). Contudo, é postulado que a evicção cirúrgica poderá ser benéfica a longo prazo, ao prevenir múltiplas cirúrgias, considerando que este é um fator de risco para subfertilidade. Inversamente, uma cirurgia precoce poderia prevenir a progressão destas lesões, impedindo a sua evolução para um estado severo. Deste modo, estudos que identifiquem a abordagem mais vantajosa a longo prazo são essenciais para uma otimização do tratamento de endometriose na jovem, reduzindo sintomas álgicas e prevenindo futura infertilidade.

Atendendo a informação disposta ao longo deste trabalho, a infertilidade não é um futuro inevitável para um grande número de mulheres com endometriose, dada a implementação terapêutica médica ou cirúrgica, a sua capacidade de concepção espontânea ou técnicas de PMA auxiliares, no entanto, um número significativo é infértil, sendo desconhecidos os fatores que influenciam e determinam este resultado. No sentido de completar esta lacuna, um maior número de estudos prospetivos devem ser realizados.



## 7. Bibliografia

1. Laufer MR. Current approaches to optimizing the treatment of endometriosis in adolescents. *Gynecol Obstet Invest.* 2008;66(SUPPL. 1):19–27.
2. Laufer MR. Helping “Adult gynecologists” Diagnose and treat adolescent endometriosis: Reflections on my 20 years of personal experience. *J Pediatr Adolesc Gynecol* [Internet]. 2011;24(5):S13–7.
3. Sarıdoğan E. Adolescent endometriosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* [Internet]. 2016.
4. Youngster M, Laufer MR, Divasta AD. Endometriosis for the primary care physician. *Curr Opin Pediatr* [Internet]. 2013;25(4):454–62.
5. Stuparich MA, Donnellan NM, San JS. Endometriosis in the Adolescent Patient.
6. Dessole M, Melis GB, Angioni S. Endometriosis in Adolescence. 2012;2012.
7. Shah DK, Scd SAM. Scientific Investigation of Endometriosis among Adolescents. 2011;
8. Roman JD. Adolescent endometriosis in the Waikato region of New Zealand - A comparative cohort study with a mean follow-up time of 2.6 years. *Aust New Zeal J Obstet Gynaecol.* 2010;50(2):179–83.
9. Zannoni L, Giorgi M, Spagnolo E, Montanari G, Villa G, Seracchioli R. Dysmenorrhea, absenteeism from school, and symptoms suspicious for endometriosis in adolescents. *J Pediatr Adolesc Gynecol* [Internet]. 2014;27(5):258–65.
10. Ballweg M Lou. Treating Endometriosis in Adolescents: Does It Matter? *PEDADO* [Internet]. 2011;24(5):S2–6.

11. Doyle JO, Scd SAM, Laufer MR. Original Study The Effect of Combined Surgical-Medical Intervention on the Progression of Endometriosis in an Adolescent and Young Adult Population. *J Pediatr Adolesc Gynecol* [Internet]. 2009;22(4):257–63.
12. Biology C, Signorile PG, Baldi A. The International Journal of Biochemistry Endometriosis : New concepts in the pathogenesis. *Int J Biochem Cell Biol* [Internet]. 2010;42(6):778–80.
13. Abbas S, Ihle P, Köster I, Schubert I. Prevalence and incidence of diagnosed endometriosis and risk of endometriosis in patients with endometriosis-related symptoms: Findings from a statutory health insurance-based cohort in Germany. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2012;160(1):79–83.
14. Gylfason JT, Kristjansson KA, Sverrisdottir G, Jonsdottir K, Rafnsson V, Geirsson RT. Pelvic endometriosis diagnosed in an entire nation over 20 years. *Am J Epidemiol*. 2010;172(3):237–43.
15. Cycle TM. Dysmenorrhea in Adolescents. 2008;195:185–95.
16. Harel Z. Dysmenorrhea in adolescents and young adults : from pathophysiology to pharmacological treatments. 2008;2661–72.
17. Burney RO, Sc M, Giudice LC, Ph D. of endometriosis. *Fertil Steril* [Internet]. 2012;98(3):511–9.
18. Moradi M, Parker M, Sneddon A, Lopez V, Ellwood D. Impact of endometriosis on women ’ s lives : a qualitative study. 2014;1–12.
19. Ballard KD, Seaman HE, De Vries CS, Wright JT. Can symptomatology help in the diagnosis of endometriosis? Findings from a national case-control study - Part 1. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol*. 2008;115(11):1382–91.
20. Hansen KE, Kesmodel US, Baldursson EB, Schultz R, Forman A. European

- Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology The influence of endometriosis-related symptoms on work life and work ability : a study of Danish endometriosis patients in employment. *Eur J Obstet Gynecol* [Internet]. 2013;169(2):331–9.
21. Dovey SM, Sanfilippo JMM. Endometriosis and the Adolescent. *Clin Obstet Gynecol* [Internet]. 2010;53(2):420–8.
  22. Nisenblat V, Bossuyt PMM, Shaikh R, Farquhar C, Jordan V, Scheffers CS, et al. Blood biomarkers for the non-invasive diagnosis of endometriosis. *Cochrane database Syst Rev* [Internet]. 2016;(5):CD012179.
  23. Okaro E, Condous G, Khalid A, Timmerman D, Ameye L, Huffel S V., et al. The use of ultrasound-based “soft markers” for the prediction of pelvic pathology in women with chronic pelvic pain - Can we reduce the need for laparoscopy? *BJOG An Int J Obstet Gynaecol*. 2006;113(3):251–6.
  24. Kinkel K, Frei KA, Balleyguier C, Chapron C. Diagnosis of endometriosis with imaging: A review. *Eur Radiol*. 2006;16(2):285–98.
  25. Piessens S, Healey M, Maher P, Tsaltas J, Rombauts L. Can anyone screen for deep infiltrating endometriosis with transvaginal ultrasound? *Aust New Zeal J Obstet Gynaecol*. 2014;54(5):462–8.
  26. Holland TK, Cutner A, Saridogan E, Mavrelou D, Pateman K, Jurkovic D. Ultrasound mapping of pelvic endometriosis: does the location and number of lesions affect the diagnostic accuracy? A multicentre diagnostic accuracy study. *BMC Womens Health* [Internet]. 2013;13(1):43.
  27. Hsu AL, Khachihyan I, Stratton P. Invasive and non-invasive methods for the diagnosis of endometriosis. *Clin Obstet Gynecol*. 2010;53(2):413–9.
  28. Guerriero S, Ajossa S, Minguez JA, Jurado M, Mais V, Melis GB, et al.

- Accuracy of transvaginal ultrasound for diagnosis of deep endometriosis in uterosacral ligaments, rectovaginal septum, vagina and bladder: Systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2015;46(5):534–45.
29. Guerriero S, Ajossa S, Gerada M, D'Aquila M, Piras B, Melis GB. “Tenderness-guided” transvaginal ultrasonography: a new method for the detection of deep endometriosis in patients with chronic pelvic pain. *Fertil Steril [Internet].* 2007;88(5):1293–7.
  30. León M, Vaccaro H, Alcázar JL, Martínez J, Gutierrez J, Amor F, et al. Extended transvaginal sonography in deep infiltrating endometriosis: use of bowel preparation and an acoustic window with intravaginal gel: preliminary results. *J Ultrasound Med [Internet].* 2014;33(2):315–21.
  31. Noventa M, Saccardi C, Litta P, Vitagliano A, D'Antona D, Abdulrahim B, et al. Ultrasound techniques in the diagnosis of deep pelvic endometriosis: Algorithm based on a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril [Internet].* 2015;104(2):366–383.e2.
  32. Guerriero S, Alcázar JL, Ajossa S, Pilloni M, Melis GB. Three-dimensional sonographic characteristics of deep endometriosis. *J ultrasound Med Off J Am Inst Ultrasound Med [Internet].* 2009;28(8):1061–6.
  33. Guerriero S, Saba L, Ajossa S, Peddes C, Angiolucci M, Perniciano M, et al. Three-dimensional ultrasonography in the diagnosis of deep endometriosis. *Hum Reprod.* 2014;29(6):1189–98.
  34. Saba L, Guerriero S, Sulcis R, Ajossa S, Melis G, Mallarini G. Agreement and reproducibility in identification of endometriosis using magnetic resonance imaging. *Acta Radiol [Internet].* 2010;51(5):573–80.
  35. Saba L, Sulcis R, Melis GB, de Cecco CN, Laghi a., Piga M, et al.

- Endometriosis: the role of magnetic resonance imaging. *Acta radiol* [Internet]. 2014;56(3):355–67.
36. Thomeer MG, Steensma AB, Van Santbrink EJ, Willemsen FE, Wielopolski PA, Hunink MG, et al. Can magnetic resonance imaging at 3.0-Tesla reliably detect patients with endometriosis? Initial results. *J Obstet Gynaecol Res*. 2014;40(4):1051–8.
  37. ESHRE. Management of women with endometriosis. 2013;(September):1–97.
  38. Hirsch M, Davis CJ. Preoperative assessment and diagnosis of endometriosis: are we any closer? *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2015;27(4):284–90.
  39. Khawaja UB, Khawaja AA, Gowani SA, Shoukat S, Ejaz S, Ali FN, et al. Original Article Frequency of endometriosis among infertile women and association of clinical signs and symptoms with the Laparoscopic staging of Endometriosis. 8:30–4.
  40. Francisco S. NIH Public Access. 2011;362(25):2389–98.
  41. Brosens I, Gordts S, Benagiano G. Endometriosis in adolescents is a hidden, progressive and severe disease that deserves attention, not just compassion. *Hum Reprod*. 2013;28(8):2026–31.
  42. Care AH. Committee Opinion. 2005;(310):7–13.
  43. Reviewarticle CME. Serum and Peritoneal Fluid Immunological Markers in Adolescent. 2012;67(6):374–81.
  44. Yoost J, Lajoie AS, Hertweck P, Loveless M. Original Study Use of the Levonorgestrel Intrauterine System in Adolescents with Endometriosis. *J Pediatr Adolesc Gynecol* [Internet]. 2013;26(2):120–4.
  45. Özyer S, Uzunlar Ö, Özcan N, Yeşilyurt H, Karayağçın R, Sargin A, et al. Endometriomas in adolescents and young women. *J Pediatr Adolesc Gynecol*

- [Internet]. 2013;26(3):176–9.
46. Smorgick N, As-sanie S, Marsh CA, Smith YR, Quint EH. Original Study Advanced Stage Endometriosis in Adolescents and Young Women. PEDADO [Internet]. 2014;27(6):320–3.
  47. Tandoi I, Somigliana E, Riparini J, Ronzoni S, Vigano P, Candiani M. Original Study High Rate of Endometriosis Recurrence in Young Women. J Pediatr Adolesc Gynecol [Internet]. 2011;24(6):376–9.
  48. Vicino M, Parazzini F, Cipriani S, Frontino G. Endometriosis in young women: The experience of GISE. J Pediatr Adolesc Gynecol [Internet]. 2010;23(4):223–5.
  49. Wilson-harris BM, Nutter B, Falcone T. Long-Term Fertility after Laparoscopy for Endometriosis-Associated Pelvic Pain in Young Adult Women. J Minim Invasive Gynecol [Internet]. 2014;
  50. Janssen EB, Rijkers ACM, Hoppenbrouwers K, Meuleman C, D’Hooghe TM. Prevalence of endometriosis diagnosed by laparoscopy in adolescents with dysmenorrhea or chronic pelvic pain: A systematic review. Hum Reprod Update. 2013;19(5):570–82.
  51. Brosens I, Puttemans P, Benagiano G. Endometriosis: A life cycle approach? Am J Obstet Gynecol [Internet]. 2013;209(4):307–16.
  52. Marsh EE, Laufer MR, D M. Endometriosis in premenarcheal girls who do not have an associated obstructive anomaly. 2005;83(3):758–60.
  53. Brosens I, Brosens J, Benagiano G. Neonatal uterine bleeding as antecedent of pelvic endometriosis. Hum Reprod. 2013;28(11):2893–7.
  54. Gargett CE, Schwab KE, Brosens JJ, Puttemans P, Benagiano G, Centre TR, et al. Mol. Hum. Reprod. Advance Access published March 27, 2014 1. 2014;27–

- 31.
55. Brosens I, Benagiano G. Endometriosis, a modern syndrome. *Indian J Med Res* [Internet]. 2011 Jun 2;133(6):581–93.
56. Audebert A, Lecointre L, Afors K, Koch A, Wattiez A, Akladios C. Adolescent endometriosis: Report of a series of 55 cases with a focus on clinical presentation and long-term issues. *J Minim Invasive Gynecol* [Internet]. 2015;22(5):834–40.
57. Andres M de P. Endometriosis is an important cause of pelvic pain in adolescence. 2014;60(6):560–4.
58. Peterson CM, Johnstone EB, Hammoud AO, Stanford JB, Varner MW, Kennedy A, et al. NIH Public Access. 2014;208(6):1–19.
59. Nnoaham KE, Hummelshoj L, Webster P, D’Hooghe T, De Cicco Nardone F, De Cicco Nardone C, et al. Impact of endometriosis on quality of life and work productivity: A multicenter study across ten countries. *Fertil Steril* [Internet]. 2011;96(2):366–373.e8.
60. Chapron C, Lafay-Pillet MC, Monceau E, Borghese B, Ngô C, Souza C, et al. Questioning patients about their adolescent history can identify markers associated with deep infiltrating endometriosis. *Fertil Steril*. 2011;95(3):877–81.
61. Shah DK, Correia KF, Vitonis AF, Missmer S a. Body size and endometriosis: results from 20 years of follow-up within the Nurses’ Health Study II prospective cohort. *Hum Reprod* [Internet]. 2013;28(7):1783–92.
62. Steenberg CK, Tanbo TG, Qvigstad E. Endometriosis in adolescence: Predictive markers and management. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2013;92(5):491–5.

63. Dun EC, Kho KA, Morozov V V, Kearney S, Zurawin JL, Nezhat CH. Endometriosis in adolescents. *JSLs*. 2015;19(2):e2015.00019.
64. Stavroulis AI, Saridogan E, Creighton SM, Cutner AS. Laparoscopic treatment of endometriosis in teenagers. 2006;125:248–50.
65. Yang Y, Wang Y, Yang J, Wang S, Lang J. Original Study Adolescent Endometriosis in China: A Retrospective Analysis of 63 Cases. *J Pediatr Adolesc Gynecol* [Internet]. 2012;25(5):295–9.
66. Unger CA, Laufer MR. Case Report Progression of Endometriosis in Non-medically Managed Adolescents: A Case Series. *J Pediatr Adolesc Gynecol* [Internet]. 2011;24(2):e21–3.
67. Altshuler AL, Hillard PJA. Menstrual suppression for adolescents. 2014;0(1).
68. Brown J, Kives S, Akhtar M. Progestagens and anti-progestagens for pain associated with endometriosis ( Review ). 2012;(3).
69. Kaser DJ, Missmer SA, Berry KF, Laufer MR. Use of Norethindrone Acetate Alone for Postoperative Suppression of Endometriosis Symptoms. *J Pediatr Adolesc Gynecol* [Internet]. 2011 Mar 13;25(2):105–8.
70. Harada T. Dysmenorrhea and endometriosis in young women. *Yonago Acta Med*. 2013;56(4):81–4.
71. Harel Z. Dysmenorrhea in adolescents and young adults: an update on pharmacological treatments and management strategies. 2012;2157–70.
72. Barbieri RL. Hormone treatment of endometriosis: The estrogen threshold hypothesis. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 1992 Mar 13;166(2):740–5.
73. Divasta AD, Feldman HA, Gallagher JS, Stokes NA, Laufer MR, Hornstein MD, et al. Hormonal Add-Back Therapy for Females Treated With Gonadotropin-Releasing Hormone Agonist for Endometriosis.



- 2015;126(3):617–27.
74. Rici AYA. Endometriosis and Infertility Epidemiology and Evidence-based Treatments. 2008;100:92–100.
  75. Practice T, Medicine R. Endometriosis and infertility : a committee opinion. Fertil Steril [Internet]. 2012;98(3):591–8.
  76. Holoch KJ, Lessey BA. Endometriosis and Infertility. 2010;53(2):429–38.
  77. Bulent H. The impact of endometriosis on fertility. 2015;
  78. Paris K, Aris A. Endometriosis-associated infertility : a decade ’ s trend study of women from the Estrie Region of Quebec , Canada. 2010;26(November):838–42.
  79. Meuleman C, Vandenabeele B, Fieuws S, Spiessens C, Timmerman D, D’Hooghe T. High prevalence of endometriosis in infertile women with normal ovulation and normospermic partners. Fertil Steril [Internet]. 2009;92(1):68–74.
  80. Gomes M, Broi D, Navarro PA. Oxidative stress and oocyte quality : ethiopathogenic mechanisms of minimal / mild endometriosis-related infertility. 2015;(Parazzini 1999).
  81. Gupta S, Goldberg JM, Aziz N, Goldberg E, Krajcir N, Agarwal A. Pathogenic mechanisms in endometriosis-associated infertility. Fertil Steril. 2008;90(2):247–57.
  82. Arnold J, Vercellino F. Alterations in Non-Lesional Peritoneum Close to Peritoneal Endometriosis. 2013;9–18.
  83. Santulli P, Lamau MC, Marcellin L, Gayet V, Marzouk P, Borghese B, et al. Endometriosis-related infertility : ovarian endometrioma per se is not associated with presentation for infertility. 2016;31(8):1765–75.

84. Senapati S, Barnhart K. Managing associated Infertility. 2011;54(4):720–6.
85. Vercellini P, Somigliana E, Vigan?? P, Abbiati A, Barbara G, Crosignani PG. Surgery for endometriosis-associated infertility: A pragmatic approach. *Hum Reprod.* 2009;24(2):254–69.
86. Hughes E, Brown J, Jj C, Farquhar C, Dm F, Vanderkerchove P. Ovulation suppression for endometriosis for women with subfertility ( Review ). 2010;(3).
87. Ziegler D De, Borghese B, Chapron C. Endometriosis and infertility : pathophysiology and. *Lancet [Internet].* 2010;376(9742):730–8.
88. Infertility E, Macer ML, Taylor HS. Endometriosis and Infertility A Review of the Pathogenesis and Treatment of. *Obstet Gynecol Clin NA [Internet].* 2012;39(4):535–49.
89. Dunselman GAJ, Vermeulen N, Becker C, Calhaz-Jorge C, D’Hooghe T, De Bie B, et al. ESHRE guideline: Management of women with endometriosis. *Hum Reprod.* 2014;29(3):400–12.
90. Jmn D, Jacobson TZ, Duffy JM, Barlow D, Farquhar C, Koninckx PR, et al. Laparoscopic surgery for subfertility associated with endometriosis (Review). *Cochrane Database Syst Rev [Internet].* 2010;(1).
91. Vercellini P, Barbara G, Buggio L, Pina M, Somigliana E, Fedele L. Effect of patient selection on estimate of reproductive success after surgery for rectovaginal endometriosis: literature review. *Reprod Biomed Online [Internet].* 2012;24(4):389–95.
92. D ESMDP, D JAGMDP. Treatment of infertility associated with deep endometriosis: de fi nition of therapeutic balances. *Fertil Steril [Internet].* 2015;(September):1–7.

93. Centini G, Afors K, Murtada R, Argay IM, Lazzeri L, Akladios CY, et al. Impact of Laparoscopic Surgical Management of Deep Endometriosis on Pregnancy Rate. *J Minim Invasive Gynecol* [Internet]. 2016;23(1):113–9.
94. Stepniewska A, Pomini P, Bruni F, Mereu L, Ruffo G, Ceccaroni M, et al. Laparoscopic treatment of bowel endometriosis in infertile women. 2009;24(7):1619–25.
95. Douay-hauser N, Yazbeck C, Walker F, Luton D, Madelenat P, Koskas M. Infertile Women with Deep and Intraperitoneal Endometriosis : Comparison of Fertility Outcome According to the Extent of Surgery. *J Minim Invasive Gynecol* [Internet]. 2011;18(5):622–8.
96. Hoore D, Meuleman C, Tomassetti C, Cleynenbreugel B Van, Penninckx F, Vergote I, et al. Surgical treatment of deeply infiltrating endometriosis with colorectal involvement. 2011;0(0):1–16.
97. Rj H, Hickey M, Maouris P, Buckett W. Excisional surgery versus ablative surgery for ovarian endometriomata ( Review ). 2011;(5).
98. Seyhan A, Ata B, Uncu G. The Impact of Endometriosis and Its Treatment on Ovarian Reserve. *Semin Reprod Med*. 2015;33(6):422–8.
99. Raffi F, Metwally M, Amer S. The Impact of Excision of Ovarian Endometrioma on Ovarian Reserve : A Systematic Review and. 2012;97(September):3146–54.
100. Somigliana E, Benaglia L, Paffoni A, Busnelli A, Vigano P, Vercellini P. Risks of conservative management in women with ovarian endometriomas undergoing IVF. 2015;0(0):1–14.
101. Maggiore ULR, Scala C, Venturini PL, Remorgida V, Ferrero S. Endometriotic ovarian cysts do not negatively affect the rate of spontaneous ovulation.

- 2015;30(2):299–307.
102. Koga K, Takemura Y, Osuga Y, Yoshino O, Hirota Y, Hirata T, et al. Recurrence of ovarian endometrioma after laparoscopic excision. 2006;21(8):2171–4.
  103. Steril F, Society A, Medicine R, Words K. The second time around: reproductive performance after repetitive versus primary surgery for endometriosis. 2009;92(4):1253–5.
  104. Somigliana E, Vercellini P, Daguati R, Giambattista E, Benaglia L, Fedele L. Effect of delaying post-operative conception after conservative surgery for endometriosis. *Reprod Biomed Online* [Internet]. 2010;20(3):410–5.
  105. Templeman C. Adolescent endometriosis. *Curr Opin Obstet Gynecol* [Internet]. 2012;24(5).
  106. Chu J, Harb M, Coomarasamy A. The effect of endometriosis on in vitro fertilisation outcome : a systematic review and. 2013;1308–20.
  107. Opøien HK, Fedorcsak P, Omland AK, Åbyholm T, Bjørcke S, Ertzeid G, et al. In vitro fertilization is a successful treatment in endometriosis-associated infertility. *Fertil Steril*. 2012;97(4):912–8.
  108. Hansen MAJVH, Dalsgaard T, Hartwell D, Skovlund CW. Reproductive prognosis in endometriosis . A national cohort study. 2014;93:483–9.
  109. Hamdan M, Omar SZ, Dunselman G. Influence of Endometriosis on Assisted Reproductive Technology Outcomes A Systematic Review and Meta-analysis. 2015;125(1):79–88.
  110. Opøien HK. Complete surgical removal of minimal and mild endometriosis improves outcome of subsequent IVF / ICSI treatment. 2011;389–95.
  111. Keresztúri A, Kozinszky Z, Daru J, Pásztor N, Sikovanyecz J, Zádori J, et al.

Pregnancy Rate after Controlled Ovarian Hyperstimulation and Intrauterine Insemination for the Treatment of Endometriosis following Surgery. 2015;2015:1-9.